








## 6-Hydroxy-2-phenyl-imidazo(4,5-b) pyridines, their preparation and medicaments containing them

**Patent number:** EP0049407  
**Publication date:** 1982-04-14  
**Inventor:** DIEDEREN WILLI DR; PROX AXEL PROF DR DIPL-CHEM; REUTER ALBERT DR DIPL-CHEM; ROTH WILLY DR DIPL-CHEM; SCHMID JOCHEN DR DIPL-CHEM  
**Applicant:** THOMAE GMBH DR K (DE)  
**Classification:**  
- **international:** C07D471/04; A61K31/44; C12P17/18; C07D471/04; C07D235/00; C07D221/00  
- **european:** C07D471/04  
**Application number:** EP19810107423 19810918  
**Priority number(s):** DE19803037464 19801003

**Also published as:**

 US4353909 (A1)  
 JP57091988 (A)  
 DE3037464 (A1)  
 EP0049407 (B1)

**Cited documents:**

 DE2305339  
 DE2361757  
 EP0022495

Abstract not available for EP0049407

Abstract of corresponding document: **US4353909**

Compounds of the formula wherein R is methylsulfinyl or methylsulfonyl, their 3H-tautomers, and non-toxic, pharmacologically acceptable acid addition salts thereof. The compounds are useful as cardiotonics.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 81107423.6

22 Anmeldetag: 18.09.81

61 Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 D 471/04**  
**A 61 K 31/44, C 12 P 17/18**  
**/(C07D471/04, 235/00, 221/00)**

30 Priorität: 03.10.80 DE 3037464

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 14.04.82 Patentblatt 82/15

84 Benannte Vertragsstaaten:  
 BE CH DE FR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH  
 Postfach 1755  
 D-7950 Biberach (Riss)(DE)

72 Erfinder: Diederer, Willi, Dr.  
 Haldenstrasse 1a  
 D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: Prox, Axel, Prof. Dr. Dipl.-Chem.  
 Kapellenweg 13  
 D-7950 Biberach 1(DE)

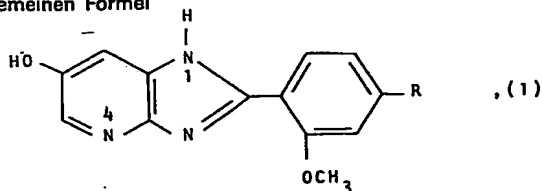
72 Erfinder: Reuter, Albert, Dr. Dipl.-Chem.  
 Eggelspachsteig 1  
 D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: Roth, Willy, Dr. Dipl.-Chem.  
 Amriswilstrasse 7  
 D-7950 Biberach 1(DE)

72 Erfinder: Schmid, Jochen, Dr. Dipl.-Chem.  
 Panoramaweg 19  
 D-7951 Warthausen(DE)

64 6-Hydroxy-2-phenyl-imidazo(4,5-b)pyridine, ihre Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

57 Neue 6-Hydroxy-2-phenyl-imidazo[4,5-b]pyridine der allgemeinen Formel



in der  
 R die Methylsulfonyl- oder Methylsulfonylgruppe darstellt,  
 deren 3H-Tautomere und deren Säureadditionssalze, welche  
 wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, in-  
 besondere eine positiv inotrope Wirkung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können  
 nach für analoge Verbindungen üblichen Verfahren herge-  
 stellt werden.

Dr. Karl Thomae GmbH

Case 5/804

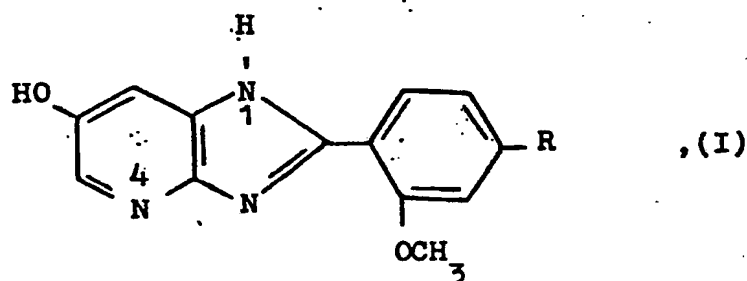
Dr. Fl./Kp.

5

6-Hydroxy-2-phenyl-imidazo[4,5-b]pyridine, ihre Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue 6-Hydroxy-2-phenyl-imidazo[4,5-b]pyridine der allgemeinen Formel



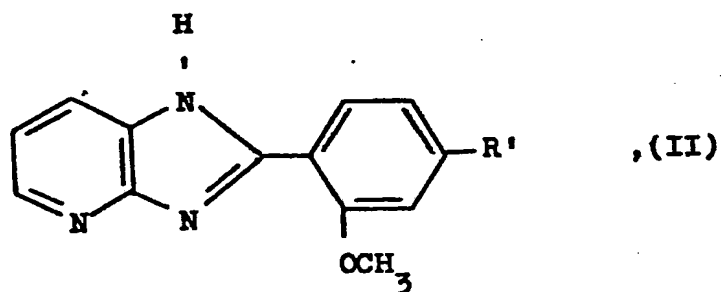
deren 3H-Tautomere, deren physiologisch verträglichen Säure-  
 10 additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren, diese  
 sie enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R eine Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I und deren 3H-Tautomere sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine positiv inotrope Wirkung.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Kernhydroxylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der

R' eine Methylmercapto-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe darstellt.

Die Kernhydroxylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, tert. Butanol oder einem Polyäthylenglykoläther wie Dimethoxydiäthylenglycol oder deren Gemischen in Gegenwart eines Oxidationsmittels, z.B. einer Peroxyverbindung wie Wasserstoffperoxid, Perschwefelsäure, Perdischwefelsäure oder eines Oxidationsmittels wie Chromsäure, einer  $\text{Ce}^{\text{IV}}$ -,  $\text{V}^{\text{V}}$ - oder  $\text{Mn}^{\text{VII}}$ -Verbindung wie Cernitrat, Kaliumpermanganat oder Vanadiumpentoxid, zweckmäßigerweise in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Fe-, Cu-, Mn- oder V-Salz, z.B. in Gegenwart von Kupfersulfat, Eisen-II-chlorid, Mangan-II-acetat oder Vanadylsulfat, vorzugsweise in einem pH-Bereich von 4.0 - 8.5 und bei

Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 35°C, durchgeführt. Hierbei kann die Aktivität der Metallionen mit einem Komplexbildner wie Äthylen-diaminotetraessigsäure, Nitrilotriessigsäure oder Ascorbinsäure  
5 oder einem Kronenäther, z.B. 18-Krone-6, gesteuert werden. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung in Gegenwart eines Puffers wie einem Phosphatpuffer und mit einem 1,1 - 3,5-fachen Überschuß der eingesetzten Peroxyverbindung durchgeführt.

Die Umsetzung kann auch enzymatisch durchgeführt werden, z.B.  
( 10 unter Verwendung von Hydroxylasen, Monooxygenasen oder Peroxidasen.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre 3H-Tautomeren lassen sich in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder or-  
15 ganischen Säuren überführen. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die bei dem Verfahren verwendeten Ausgangsstoffe sind literatur-  
20 bekannt. Diese erhält man beispielsweise durch Umsetzung von 2,3-Diamino-pyridin mit einem entsprechenden Benzoessäurederivat unter Ringschluß und gegebenenfalls anschließender Oxidation.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze wertvolle  
25 pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere bei einer geringen Wirkung auf den Blutdruck und die Herzfrequenz eine positive inotrope Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo-  
30 /4,5-b/ pyridin

und

B = 2-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo-  
[4,5-b]pyridin

auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

- 5 2-3 Katzen beiderlei Geschlechts, Körpergewicht 3,2 bis 3,6 kg, wurden mit 40 mg/kg i.p. Pentobarbital-Natrium narkotisiert. Die Trachea wurde eröffnet, und die Tiere atmeten während des Versuchs spontan durch eine Trachealkanüle. Von der rechten Arteria carotis aus wurde ein Kathetertipmanometer (Millar Mikrotip
- 10 P-350 A) in die linke Herzkammer eingeführt. Aus dem damit gewonnenen Ventrikeldruck wurden die Kontraktilitätsparameter  $dp/dt_{max}$  und  $V_{CE}$  mit Analogrechnern ermittelt. Mit Hilfe eines Statham Druckwandlers (P 23 Dc) und eines in die Bauchorta eingeführten Katheters wurde der arterielle Blutdruck gemessen. Die
- 15 Herzfrequenz wurde mit einem durch das EKG gesteuerten Tachographen ermittelt. Alle Größen wurden fortlaufend auf einem Hellige Direktschreiber aufgezeichnet.
- Die zu untersuchenden Substanzen wurden 0,1%ig (Dosis: 0,1 bzw. 0,3 mg/kg i.v.) und 1%ig (Dosis: 1,0 bzw. 3,0 mg/kg i.v.) in
- 20 einem Gemisch aus Polydiol 200 und 0,9%iger Kochsalzlösung gelöst. Alle Substanzen wurden kumulativ dosiert im Abstand von 10 Minuten. Die Gesamtdosen sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben:

Substanz	Dosis mg/kg i.v.	Änderung Blutdruck mm/Hg	Änderungen in %		
			dp/dtmax	VC <sub>E</sub>	Herzfrequenz
5 A	0,1	0	+ 10,8	+ 12,1	+ 1,5
	0,3	0	+ 22,4	+ 19,8	+ 1,5
	1,0	0	+ 32,4	+ 28,9	+ 1,5
	3,0	0	+ 66,6	+ 48,6	+ 4,7
10 B	0,1	+ 3/5	+ 13,9	+ 13,4	0
	0,3	+ 8/8	+ 41,5	+ 34,6	+ 5,6
	1,0	+ 10/8	+ 79,8	+ 60,6	+ 9,7
	3,0	+ 13/5	+ 116,8	+ 96,1	+ 10,4

Ergänzend sei hier noch darauf hingewiesen, daß beide Substanzen auch bei der höchsten applizierten Dosis keinerlei toxische Nebenwirkungen zeigten. Außerdem weisen die neuen Verbindungen 15 eine wesentlich polarere Struktur als die eingesetzte Ausgangsverbindung auf. Sie werden daher leicht, ohne zusätzliche Bio-transformation, eliminiert, das heißt, die Substanzbelastung des Organismus ist äußerst gering, insbesondere da durch den Hydroxysubstituenten die Epoxidbildung im Organismus verhindert 20 wird.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren 3H-Tautomere sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen 25 Säuren zur Behandlung von Myokardinsuffizienzen und lassen sich hierzu, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Suspensionen, Tropfen oder Ampullen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt hierbei am Er- 30 wachsenen 35 bis 250 mg, vorzugsweise 50 bis 100 mg, 2 bis 4 mal täglich.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo-  
[4,5-b]pyridin und

2-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo-  
5 [4,5-b]pyridin

---

7,2 g 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-1H-imidazo[4,5-b]-  
pyridin werden in Phosphatpuffer pH 7.2 und 120 ml 3%igem  
Wasserstoffperoxid gelöst. Hierzu gibt man eine Lösung von 9,3 g  
Äthylendiaminotetraessigsäure, 4,4 g Ascorbinsäure, 3,8 g  
10 Eisen(II)sulfat in Phosphatpuffer pH 7.2. Nach 30 Minuten wird  
im Vakuum eingeengt, der Rückstand durch Chromatographie über  
eine Polystyrol-Harz-Säule (XAD-2 der Firma Röhm & Haas) mit  
den Elutionsmitteln Wasser und Methanol gereinigt. Nach dem Ein-  
engen des Eluats werden die beiden Verbindungen mittels Chro-  
15 matographie an Kieselgel (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol/  
Ammoniakwasser = 85/15/2 (v/v)) voneinander getrennt. Man erhält  
2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo-  
[4,5-b]pyridin als gelbes Pulver vom Schmelzpunkt 220 - 223°C.  
Ber.: C 55,45 H 4,29 N 13,86 S 10,56  
20 Gef.: 54,10 4,49 13,74 11,15

Man erhält 2-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-  
imidazo[4,5-b]pyridin als gelbes Pulver vom Schmelzpunkt  
250°C (Zers.).

Ber.: C 52,66 H 4,08 N 13,17 S 10,03  
25 Gef.: 52,15 4,34 13,27 11,45



- 7 -

Beispiel I

Tabletten zu 100 mg 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

## Zusammensetzung:

5 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg
Carboxymethylcellulose	19,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	175,0 mg

Feuchtsiebung: 1,5 mm

Trocknen: Umlufttrockenschrank 50°C

Trockensieben: 1 mm

Dem Granulat die restlichen Hilfsstoffe zumischen und Endmischung

15 zu Tabletten verpressen.

Tablettengewicht: 175 mg

Stempel: 8 mm Ø

Beispiel II

20 Dragées zu 50 mg 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	50,0 mg
Maisstärke getr.	20,0 mg
Lösliche Stärke	2,0 mg
25 Carboxymethylcellulose	7,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	80,0 mg

Wirkstoff und Stärke mit wässriger Lösung der löslichen Stärke gleichmäßig befeuchten.

Feuchtsiebung: 1,0 mm

Trockensiebung: 1,0 mm

5 Trocknung: 50°C im Umlufttrockenschrank

Granulat und restliche Hilfsstoffe mischen und zu Kernen verpressen.

Kerngewicht: 80 mg

Stempel: 6 mm

10 Wölbungsradius: 5 mm

Die fertigen Kerne werden auf übliche Weise mit einem Zuckerüberzug im Dragierkessel versehen.

Dragéegewicht: 120 mg

### Beispiel III

15 Suppositorien zu 75 mg 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz 75,0 mg

Zäpfchenmasse (z.B. Witepsol H 19

20 und Witepsol W 45) 1 625,0 mg

1 700,0 mg

### Herstellungsverfahren:

Die Zäpfchenmasse wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 25 35°C abgekühlt und in vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel IV

Ampullen zu 50 mg 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

1 Ampulle enthält:

5	Wirksubstanz	50,0 mg
	Sorbit	250,0 mg
	Dest. Wasser	ad 5,0 ml

Herstellungsverfahren:

Die Wirksubstanz und Sorbit werden in dest. Wasser gelöst, dann  
10 wird auf das angegebene Volumen aufgefüllt und sterilfiltriert.

Abfüllung: in Ampullen zu 5 ml

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C

Beispiel V

Tropfen mit 250 mg pro 5 ml 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

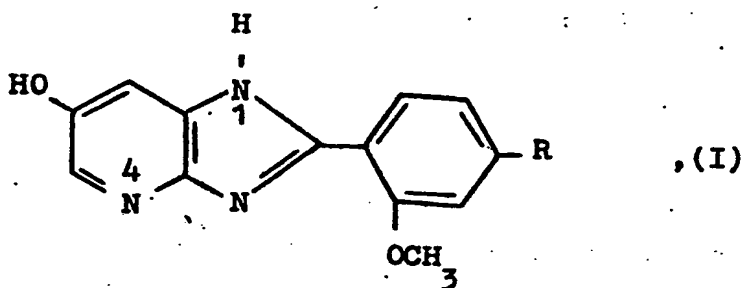
	Wirksubstanz	5,0 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,035 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,015 g
	Anisöl	0,05 g
20	Menthol	0,06 g
	Saccharin-Natrium	1,0 g
	Glycerin	10,0 g
	Äthanol	40,0 g
	Dest. Wasser	ad 100,0 ml

Herstellungsverfahren:

Die Benzoessäureester werden in Äthanol gelöst und anschließend das Anisöl und das Menthol zugegeben. Dann wird die Wirksubstanz, Glycerin und Saccharin-Natrium in Wasser gelöst zugegeben. Die  
5 Lösung wird anschließend klar filtriert.

# P a t e n t a n s p r ü c h e

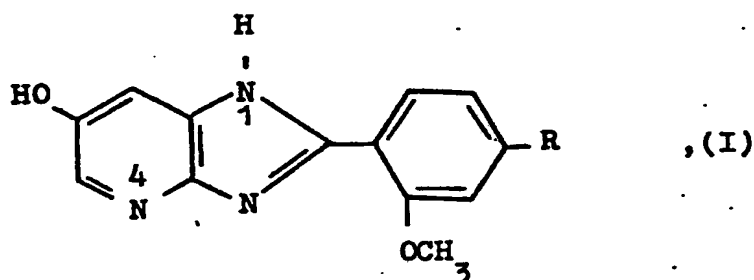
1. 6-Hydroxy-2-phenyl-imidazo[4,5-b]pyridine der allgemeinen Formel



in der

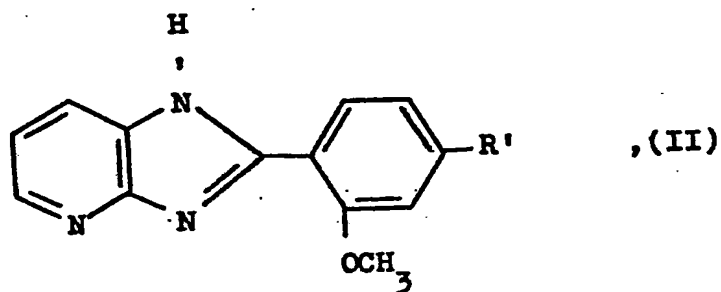
- 5 R eine Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe darstellt, deren 3H-Tautomere und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.
- 10 2. 2-(2-Methoxy-4-methylsulfinyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und dessen Säureadditionssalze.
3. 2-(2-Methoxy-4-methylsulfonyl-phenyl)-6-hydroxy-1H-imidazo[4,5-b]pyridine und dessen Säureadditionssalze.
4. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten
- 15 Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
5. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer cardiotonischen Wirkung auf nichtchemischem Wege.

6. Verfahren zur Herstellung von 6-Hydroxy-2-phenyl-imidazo-  
[4,5-b]pyridinen der allgemeinen Formel



in der

- 5 R eine Methylsulfinyl- oder Methylsulfonylgruppe darstellt,  
und von deren 3H Tautomeren und deren physiologisch verträg-  
lichen Säureadditionssalzen mit anorganischen und organischen  
Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der all-  
gemeinen Formel



in der

- 10 R' eine Methylmercapto-, Methylsulfinyl- oder Methylsulfonyl-  
gruppe darstellt, mit einem Oxidationsmittel oder enzymatisch  
kernhydroxyliert wird  
und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbin-  
dung der allgemeinen Formel I oder 3H Tautomeres in ihr phy-  
15 siologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anor-  
ganischen oder organischen Säure übergeführt wird.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 35°C, durchgeführt wird.
- 5 8. Verfahren gemäß den Ansprüchen 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Puffers in einem pH-Bereich von pH 4 bis 8,5, vorzugsweise jedoch von pH 7.0 - 7.5, durchgeführt wird.
- 10 9. Verfahren gemäß den Ansprüchen 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines Komplexbildners und/oder Reaktionsbeschleunigers durchgeführt wird.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0049407

Nummer der Anmeldung

EP 81 10 7423.6

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
P	EP - A1 - 0 022 495 (K. THOMAE GMBH) * Zusammenfassung *	1,4,5	C 07 D 471/04 A 61 K 31/44 C 12 P 17/18
A	DE - A - 2 305 339 (K. THOMAE GMBH)		/(C 07 D 471/04, 235/00, 221/00)
A	DE - A1 - 2 361 757 (K. THOMAE GMBH)		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			A 61 K 31/44 C 07 D 471/04
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Berlin		Abschlußdatum der Recherche 02-12-1981	Prüfer FROELICH



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**